

201409012A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の 実施の有無を比較するランダム化比較第Ⅲ相試験

平成26年度 **総括研究報告書**

研究代表者 山本信之

平成27(2015)年5月

目 次

I. 総括研究年度終了報告	
進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較する ランダム化比較第III相試験に関する研究 -----	1
和歌山県立医科大学内科学第三教室 山本信之	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	7
III. 研究成果の刊行物・別刷 -----	13

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の実施の有無を比較するランダム化比較第III相試験
に関する研究

研究代表者 山本信之 和歌山県立医科大学内科学第三教室 教授

研究要旨：進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らなかった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にCR例以外に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告され、世界的にはこれが標準となっている。しかし、この報告では、CT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。我が国ではMRIの普及は海外と比較し抜きんでており、脳転移の有無をMRIにて初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。そのため、このエビデンスを我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、進展型小細胞肺癌症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を実施した。Primary endpoint：全生存期間、Secondary endpoints：脳転移発症率、無増悪生存期間、PCIの毒性として、無治療群と比較してPCI群の優越性を検討するものである。予定登録数を330例とし1回目の中間解析を163例で実施したところ、PCI群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011と示されたため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。その結果は、2014年のAmerican Society of Clinical Oncology meeting等で発表した。その後、登録全例の224例での解析を実施したが、やはり、PCI群で有意な生存期間の延長を示すことはできなかった。また、70歳以上の高齢者では、認知機能を示すMMSEの値がPCIにより低下することが確認された。この結果は、MRI等の高度な医療機器が普及しているわが国のような医療環境では、世界標準とされているPCIは不要であることを示したものであり、標準的治療を変える結果として注目されている。

分担研究者 瀬戸貴司

国立病院機構九州がんセンター・統括
診療部 呼吸器腫瘍科 医師

分担研究者 金田裕靖

近畿大学医学部・腫瘍内科 講師

分担研究者 西尾誠人

財団法人がん研究会有明病院・呼吸器
内科 部長

分担研究者 山中竹春

横浜市立大学大学院医学研究科 臨
床統計学 教授

分担研究者 後藤功一

独立行政法人国立がん研究センター
東病院・呼吸器内科 呼吸器内科長

分担研究者 高橋利明

静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内
科 部長

分担研究者 坂 英雄
国立病院機構名古屋医療センター・呼吸器科 がん総合診療部長

分担研究者 高山浩一
九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 准教授

分担研究者 軒原 浩
国立がん研究センター中央病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 原田英幸
静岡県立静岡がんセンター・放射線治療科 医長

分担研究者 武田晃司
大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科 部長

分担研究者 大泉聡史
北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 准教授

分担研究者 井上 彰
東北大学病院臨床試験推進センター・臨床腫瘍学 特任准教授

分担研究者 澤 祥幸
岐阜市民病院・がんセンター 診療局長

分担研究者 吉岡弘鎮
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院・呼吸器内科 医長

分担研究者 赤松弘朗
和歌山県立医科大学内科学第三教室・助教

A. 研究目的

進展型小細胞肺癌（ED-SCLC）に対する予防的全脳照射（PCI）に関しては、初回治療の効果が完全寛解（CR）の症例に対しては標準的治療と考えられている。一方、これまでCRに至らな

かった症例でのPCIの意義は明らかではなかったが、2007年にED-SCLCにおいて初回治療奏効例（CR以外も可）に対してPCIを行うことにより、生存率が有意に改善することが欧州より報告された（N Engl J Med: 357, 664-72, 2007）。

しかしながらこの報告については

(1) 治療開始時にCT・MRIにより脳転移の有無を確認した症例は29%にすぎない。

(2) 我が国ではMRIあるいはCTにより脳転移の有無を初回治療開始前、および治療経過中に検索することが一般的である。また、脳転移検出能に優れるMRIの普及は海外と比較し抜きんでいる。

(3) PCIの照射線量、照射回数に大きなばらつきがあり、化学療法レジメンも統一されていない。

(4) 脳転移再発時の治療についても、定位脳放射線治療が広く普及している。

などの理由から、我が国の日常診療にそのまま導入すること困難である。そこで我が国の日常臨床に則して、治療前および治療後の経過観察中に脳画像診断にて脳転移の検索を行うことを必須として、ED-SCLC症例に対するPCIの有効性を検討する第3相試験を計画した。

本試験の結果は、国内の多くの施設で日常臨床に導入可能な我が国発のエビデンスであり、参加施設が全国に広がることから質の高いがん医療水準の均てん化を推進することにもつながる。また、日本における脳MRIによる画像診断等の浸透を世界に対してアピールすることが可能となる。

B. 研究方法

<研究対象>

1. 初回化学療法開始前に脳画像検査にて明らかな脳転移を認めない進展型小細胞肺癌症例
2. 2コース以上の初回化学療法に対して腫瘍縮小がみられた症例
3. 初回化学療法終了後かつ登録前4週以内の脳MRI画像検査で脳転移が認められない。
4. 同意取得時年齢が20歳以上
5. 登録時PS（ECOG）が0-2
6. 初回化学療法最終コース開始日から登録までが6週以内
7. 頭部あるいは頸部への放射線治療の既往がない。
8. 临床上問題となる精神疾患あるいは身体的合併症を有さない。
9. 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

<試験方法>

PCI 非施行群に対し PCI 群の生存期間に対する優越性を検討するランダム化第 III 相試験

○評価項目

Primary endpoint：全生存期間

Secondary endpoints：脳転移発症率, 無増悪生存期間, PCIによる毒性

○症例数設定

PCI非施行群の2年生存率を10~15%と仮定し、ハザード比=0.71のもとでは、PCI施行群は20~26%の2年生存率を達成できることになる。このとき、 $\alpha=0.05$ (両側), 検出力85%のもとで、必要な総イベント数(死亡数)は約300例と計算される(Freedmanの方法による)。登録期間、追跡期間を考慮し、片群165例、両群計330例を予定登録数とする。

○中間解析・効果安全性評価委員会

本試験では2回の中間解析を実施する。1回目の中間解析は予定登録数の1/2の登録が得られた時点のデータを用いて行い、2回目の中間解析は登録が終了し全ての登録患者のプロトコル治療が終了する時点のデータを用いて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

中間解析の結果は、独立効果安全性評価委員会に報告し、継続の可否について検討する。

○登録、割付

委託契約を締結して非営利活動法人西日本がん研究機構(WJOG)のデータセンターを使用する。登録はWJOGデータセンターでの中央登録方式とする。ランダム割り付けに際しては年齢(70歳以上/70歳未満)を調整因子とし、PS(0-1/2)、施設、化学療法に対する効果(CR・Partial Response(PR)/ Minor Response(MR))を動的割り付け因子とする。

<治療方法>

最終化学療法開始から4-6週以内に以下の方法でPCIを行う。

1回2.5Gy, 1日1回, 週5日, 計10回, 総線量25Gy, 総治療期間12日間, 許容総治療期間28日間とした。

<効果・毒性の評価>

PCIにより予期される有害反応には、PCI治療中の有害事象として脱毛、皮膚炎、頭痛、食欲不振、悪心・嘔吐、めまい、倦怠感、眠気などがあり、PCI後の晩期障害として認識力低下、歩行障害、排尿障害、白質脳症などが知られている。PCI終了後3か月後、6か月後、9か月後、12か月後、18か月後、24ヶ月後に、PCI関連有

害事象、脳転移の有無、認知機能、PSを評価する。

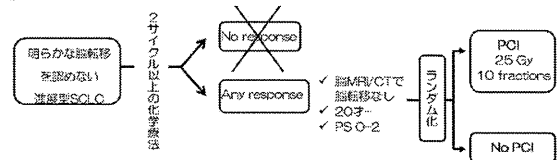
<倫理面への配慮>

試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針にしたがって本試験を実施し、以下の事項を厳守した。登録に先立って、すべてに患者に施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書にて取得する。

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。データの取り扱いに関しては直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティーを確保し、個人情報の保護を厳守する。

効果安全性評価委員会を組織し、研究者の第三者的監視を行う。

試験シエーマ



C. 研究結果

本試験については、平成21年4月から症例登録を開始している。予定されている中間解析を163例にて実施したところ、PCI施行群で生存期間が有意に延長する可能性が0.00011であったため、2013年7月17日、登録数224例にて症例登録を中止した。

2014年には、224例全例での生存期間、脳転移発症率と認知機能の指標であるMMSEの解析を実施した。

全例の解析でもPCI群で有意な生存期間の延長は示されなかった($p=0.107$)。

ただし、脳転移の発生率はPCI群で有意に低下していた($p<0.001$)。

MMSEの解析では、70歳以上でPCI群にてMMSEの低下傾向を認め、高齢者ではPCIを実施することで認知機能が低下する可能性が示唆された。

○患者背景 (224 例全例)

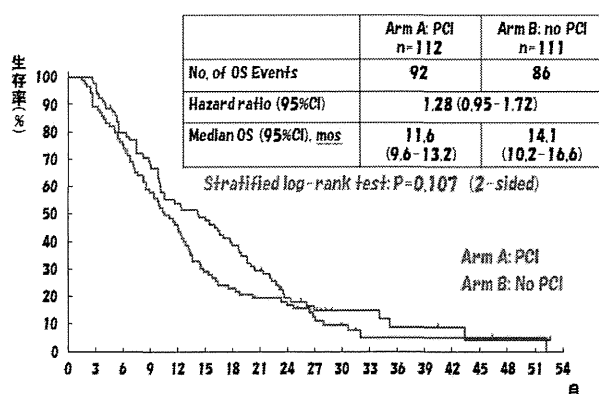
	PCI 施行群 n=113	PCI 未施行群 n=111
年齢		
範囲	43-86	37-86
中央値	69 歳	68 歳
70 歳以上	53 人	51 人
70 歳未満	60 人	60 人
性別		
男性	94 人	98 人
女性	18 人	13 人
PS		
0-1	108 人	107 人
2	5 人	4 人
化学療法の効果		
CR	13 人	13 人
PR・MR	100 人	98 人

○PCI 実施状況

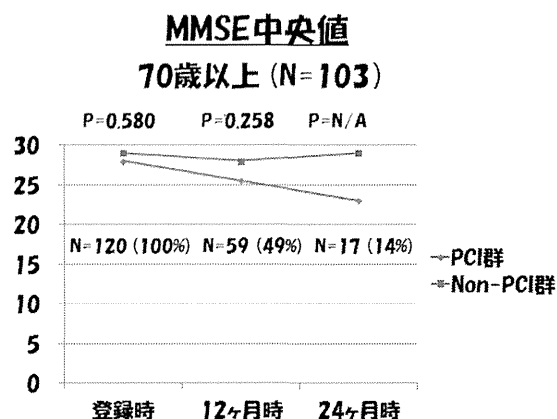
	n=106*
総線量	106
= 25 Gy	
< 25 Gy	0
> 25 Gy	0
PCI の期間	
11 日以下	0
12 日~28 日	106
29 日以上	0

*: PCI 群の 7 人は PCI 実施せず

○全生存期間



○MMSE



D. 考察

わが国の医療環境下でのED-SCLCに対するPCIの有用性を検討するランダム化比較試験を実施した。前述のように、本治療に関しては、欧州のグループよりNew England Journal of Medicineに報告され(N Engl J Med: 357, 664-72, 2007)、米国や欧州の主なガイドラインに、標準的治療として記載されている。しかしながら、その実施状況がわが国の日常診療の医療現場と大きくかけ離れていたこと、ED-SCLCの腫瘍特性から(がんの増大スピードが速い)、抗がん剤治療後に他に画像で確認できる腫瘍が残存していた場合、PCIの実施により生存期間の延長が得られることが論理的に考えにくいこと、などよりわが国での再現性を確認する必要があると考え実施した。

欧米のガイドラインに記載されている治療であったため、有効中止を考慮し2回の中間解析を予定していたが、実際には1回目の中間解析で無効中止と判断され、登録を中止している。本試験ではPCIの有用性が示されなかったため、抗がん剤治療後に脳MRIで真に脳転移がないことが確認された症例で、他の臓器に腫瘍が残存している場合にはPCIが不要であることが証明されたと考えている。

前報の欧州の試験では、PCI施行前のMRI実施率が低頻度であったため、実際は既に脳転移を有していた症例が一定頻度で含まれており、それらの症例に放射線治療を行うことで脳転移の治療になり、結果として生存期間が延長された可能性があるのではないかと類推される。

欧米では、MRIの普及率はわが国と比較して低

率であり、治療後の脳転移の有無を全症例でMRIを用いて確認することは困難である。逆に、放射線治療医はわが国と比較して充足しているため、放射線治療を実施することに困難を感じることは少ない。そのため、MRIで脳転移を確認することなく脳症状がないものを脳転移がない症例としてPCIを実施するのは、日常臨床に則していると思われる。しかしながら、わが国では逆に放射線治療医は少なくMRI装置は潤沢に普及している。そのため、化学療法後にMRIを実施して脳転移の有無の確認することは普通に実施できるのに対し、放射線治療の実施件数を増やすことは容易ではない。

それぞれの地域の医療事情に則した臨床試験を実施することが重要であることは言うまでもない。また、海外で報告された重要なエビデンスを全てわが国で確認する必要がないことも自明である。しかしながら、明らかにわが国の医療環境と異なった状況下で得られたエビデンスについては、海外の結果を鵜呑みにせず、再確認する必要があるということが確認されたことも今回の試験の重要な成果の一つであると考えている。

全症例での生存期間解析の結果でもPCI施行群で有意に生存期間の延長は示せず、逆に未施行群と比較して逆に生存期間で劣っているような生存曲線が得られている。PCIを実施することで70歳以上の高齢者では認知機能が低下する傾向があり、これが原因の可能性も考えられる。この研究機関終了後も生存期間を追跡し、PCIで生存期間を短縮してしまう傾向があるかどうかについても確認したいと考えている。

E. 結論

進展型小細胞肺癌 (ED-SCLC) で化学療法で腫瘍縮小を認めた症例に対しては、予防的全脳照射 (PCI) の実施で生存期間の延長は認めなかった

F. 健康危険情報

治療関連死亡などの重篤な有害事象は認められていない。

G. 研究発表

American Society of Clinical Oncology
Meeting 2014年6月
Oral Abstract Session

Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial.

T. Seto, N Yamamoto, et al (Abstract 7503)

第55回日本肺癌学会学術集会 2014年11月
プレナリーセッション 進展型小細胞肺癌に
対する予防的全脳照射の実施の有無を比較する
ランダム化比較第III相試験

軒原浩、山本信之ら. 肺癌 54(5): 264, 2014

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
北川智余恵, 中畑征史, 坂 英雄.	3. 神経毒性		オンコロジークリニ カルガイド肺癌化学 療法	南山堂	東京	2014年	380-4
北川智余恵, 伊勢裕子, 坂 英雄.	IV 基礎研究 副作 用予測のためのバ イオマーカー.		抗がん剤の副作用と 支持療法-より適切 な抗がん剤の安全使 用をめざして-	日本臨床	東京	2015年	114-9

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuki Misumi, <u>Makoto Nishio</u> , <u>Toshiaki Takahashi</u> , Fumiyoshi Ohyanagi, Atsushi Horiike, Haruyasu Murakami, Hirotsugu Kenmotsu, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , Mari Ishii, Tsuneo Shimokawa, Naoya Hida, Hiroaki Okamoto	A feasibility study of carboplatin plus irinotecan treatment for elderly patients with extensive disease small-cell lung cancer	Japanese Journal of Clinical Oncology	44(2)	116-121	2014
Takaaki Tokito, Hirotsugu Kenmotsu, Reiko Watanabe, Ichiro Ito, Takehito Shukuya, Akira Ono, Yukiko Nakamura, Asuka Tsuya, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, <u>Toshiaki Takahashi</u> , Yasuhisa Ohde, Haruhiko Kondo, Masahiro Endo, Toru Kameya, Takashi Nakajima, Keita Mori, <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Comparison of chemotherapeutic efficacy between LCNEC diagnosed using large specimens and possible LCNEC diagnosed using small biopsy specimens	International Journal of Clinical Oncology	19(1)	63-67	2014
Kazushige Wakuda, Hirotsugu Kenmotsu, Masakuni Serizawa, Yasuhiro Koh, Mitsuhiro Isaka, Shoji Takahashi, Akira Ono, Tetsuhiko Taira, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Keita Mori, Masahiro Endo, Takashi Nakajima, Yasuhisa Ohde, <u>Toshiaki Takahashi</u> , <u>Nobuyuki Yamamoto</u>	Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort	Lung Cancer	84(2)	139-144	2014
Hisao Imai, Keita Mori, Kazushige Wakuda, Akira Ono, <u>Hiroaki Akamatsu</u> , Takehito Shukuya, Tetsuhiko Taira, Hirotsugu Kenmotsu, Tateaki Naito, Kyoichi Kaira, Haruyasu Murakami, Masahiro Endo, Takashi Nakajima, <u>Nobuyuki Yamamoto</u> , <u>Toshiaki Takahashi</u>	Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer	Annals of Thoracic Medicine	10(1)	61-66	2015
<u>Seto T</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Yamanaka T</u> , <u>Harada H</u> , <u>Nokihara H</u> , <u>Saka H</u> , <u>Nishio M</u> , Nakagawa K, Takayama K, Ishimoto O, <u>Takeda K</u> , <u>Yoshioka H</u> , Tachihara M, Sakai H, <u>Goto K</u> , <u>Yamamoto N</u>	Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial	J Clin Oncol	32:5s	(suppl; abstr 7503)	2014
Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nosaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Shimokawa M, <u>Seto T</u> , Ichinose Y	Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer	Lung Cancer	88(1)	52-56	2015

Naito T, <u>Seto T</u> , <u>Takeda K</u> , <u>Goto K</u> , Okamoto I, Nakagawa K, Ohba T, Murakami H, <u>Takahashi T</u> , <u>Yamanaka T</u> , <u>Yamamoto N</u> .	Phase II clinical trial of S-1 plus oral leucovorin in previously treated patients with non-small-cell lung cancer.	Lung Cancer	Elsevier	339-343	2014
<u>Seto T</u> , Kato T, <u>Nishio M</u> , <u>Goto K</u> , Atagi S, Hosomi Y, <u>Yamamoto N</u> , Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, <u>Yamanaka T</u> , Tajima K, Harada R, Fukuoka M, <u>Yamamoto N</u> .	Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study.	The Lancet Oncology	Elsevier	1236-1244	2014
Murakami H, <u>Yamanaka T</u> , <u>Seto T</u> , Sugio K, Okamoto I, <u>Sawa T</u> , Hirashima T, <u>Takeda K</u> , Atagi S, Fukuoka M, Nakanishi Y, Nakagawa K, <u>Yamamoto N</u> .	A Phase II Study of Zoledronic Acid Combined with Docetaxel for Non-small-cell Lung Cancer: West Japan Oncology Group.	cancer Science	Wiley	989-995	2014
Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Isaka M, Takahashi S, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H, Mori K, Endo M, Nakajima T, Ohde Y, <u>Takahashi T</u> , <u>Yamamoto N</u> .	Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort.	Lung Cancer.	84(2)	139-144	2014
Watanabe M, Serizawa M, Sawada T, <u>Takeda K</u> , <u>Takahashi T</u> , <u>Yamamoto N</u> , Koizumi F, Koh Y.	A novel flow cytometry-based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood.	J Transl Med.	12	doi:10.1186/1479-5876-12-143 (open access)	2014
Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, <u>Akamatsu H</u> , Ono A, Shukuya T, Nakamura Y, Tsuya A, Murakami H, <u>Takahashi T</u> , Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u> .	Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer.	Am J Clin Oncol	38(1)	28-32	2015
Imai H, Mori K, Wakuda K, Ono A, <u>Akamatsu H</u> , Shukuya T, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Kaira K, Murakami H, Endo M, Nakajima T, <u>Yamamoto N</u> , <u>Takahashi T</u> .	Progression-free survival, post-progression survival, and tumor response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer.	Ann Thorac Med	10(1)	61-66	2015

Okii M, Yatabe Y, <u>Saka H</u> , Kitagawa C, Kogure Y, Ichihara S, Moritani S.	Feasibility and accuracy of molecular testing in specimens obtained with small biopsy forceps: comparison with the results of surgical specimens.	Respiratio n.	89(3)	235-42	2015
Abe T, Takada K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, Ikamoto H, <u>Yamamoto N</u> , <u>Yoshioka H</u> , Minato K, <u>Sawa T</u> , Iwamoto Y, <u>Saka H</u> , Mizusawa J, Shibata T, Nakamura S, Ando M, Yokoyama A, Nakagawa K, Saijo N, Tamura T.	Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxe l Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial JCOG0803/WJOG4307L.	J Clin Oncol.	33(6)	575-81	2015
Kawano Y, Okamoto I, Fukuda H, Ohe Y, Nakamura S, Nakagawa K, Hotta K, Kiura K, Takiguchi Y, <u>Saka H</u> , Okamoto H, <u>Takayama K</u> , Semba H, Kobayashi K, Kenmotsu H, Tsuboi M, <u>Yamamoto N</u> , Nukiwa T, Nakanishi Y.	Current status and future perspectives of cooperative study groups for lung cancer in japan.	Respirator y Investigat ion.	52(6)	339-47	2014
Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, <u>Saka H</u> .	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second - or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA).	J Clin Oncol	32(18)	Aug-02	2014
Mizugaki H, Fujiwara Y, <u>Yamamoto N</u> , Yagishita S, Kitazono S, Tanaka A, Horinouchi H, Kanda S, <u>Nokihara H</u> , Tsuta K, Asamura H, Tamura T	Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 26 Consecutive Cases	Jpn J Clin Oncol	44(9)	835-840	2014
Yokouchi H, Kanazawa K, Ishida T, <u>Oizumi S</u> , Shinagawa N, Sukoh N, Harada M, Ogura S, Munakata M, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M.	Cyclooxygenase-2 inhibitors for non-small- cell lung cancer: A phase II trial and literature review.	Mol Clin Oncol.	2(5)	744-750	2014
Kawashima Y, <u>Inoue A</u> , Sugawara S, <u>Oizumi S</u> , Maemondo M, Okudera K, Suzuki T, Usui K, Harada M, Morikawa N, Hasegawa Y, Saito R, Ishimoto O, Sakakibara T, Asahina H, Nukiwa T.	Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802.	Respir Investig.	52(3)	190-4	2014

<p>Kanazawa K, Yokouchi H, Wang X, Ishida T, Fujita Y, Fujiuchi S, <u>Harada T</u>, Harada M, Takamura K, <u>Oizumi S</u>, Kinoshita I, Katsuura Y, Honjo O, Kojima T, Dosaka-Akita H, Isobe H, Munakata M, Nishimura M.</p>	<p>Phase II Trial of Carboplatin and Pemetrexed as First-Line Chemotherapy for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, and Correlation Between the Efficacy/Toxicity and Genetic Polymorphisms Associated with Pemetrexed Metabolism: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0902.</p>	<p>Cancer Chemother Pharmacol</p>	<p>74(6)</p>	<p>1149-57</p>	<p>2014</p>
<p><u>赤松弘朗</u>、<u>山本信之</u></p>	<p>小細胞肺癌に対する予防的 全脳照射</p>	<p>腫瘍内科</p>	<p>13(1)</p>	<p>91-95</p>	<p>2014</p>
<p><u>赤松弘朗</u>、<u>山本信之</u></p>	<p>Learn more from previous clinical trial. Clinical Trials. Gov number: NCT00016211</p>	<p>PCI試験今昔. がん分子標的治</p>	<p>12(3)</p>	<p>101-102</p>	<p>2014</p>

発表

<p><u>Seto T</u>, <u>Takahashi T</u>, <u>Yamanaka T</u>, <u>Harada H</u>, <u>Nokihara H</u>, <u>Saka H</u>, <u>Nishio M</u>, Nakagawa K, Takayama K, Ishimoto O, <u>Takeda K</u>, <u>Yoshioka H</u>, Tachihara M, Sakai H, <u>Goto K</u>, <u>Yamamoto N</u></p>	<p>Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>32:5s</p>	<p>(suppl; abstr 7503)</p>	<p>2014</p>
--	---	---------------------	--------------	----------------------------	-------------

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

3 神経毒性

- 抗癌薬に関連した神経毒性は、中枢神経障害と末梢神経障害がある。中枢神経障害は、神経細胞の障害によってもたらされ、主な症状として、精神症状（せん妄、認知症、見当識障害、躁うつ状態など）と神経症状（頭痛、痙攣、知覚障害など）がある。
- 末梢神経障害は、軸索障害によることが多く、手足の指先のしびれや感覚鈍麻などの知覚神経障害、脱力などの運動神経障害や手足が冷たいなどの自律神経障害が起きる。
- 神経障害には、総投与量、投与方法、他の薬剤や放射線治療の併用による相乗効果や合併症（糖尿病、自己免疫疾患など）が関連する。

発症機序

- 末梢神経障害の発症機序は、その病変の主体により軸索変性、細胞体変性、髄鞘変性に分類されている（図1）。
 - ・ 軸索変性では、主体は軸索で、神経細胞体は比較的保たれ、二次的に髄鞘が障害される。通常は太く、長い軸索から障害が始まり、症状としては四肢末梢から始まる手袋・靴下型の感覚障害を示すことが多い。神経細胞体が保たれているため、早期の薬剤中止で回復が見込まれるとされている。
 - ・ 細胞体変性では、細胞体が障害され、軸索と髄鞘は二次的な障害を起こす。
 - ・ 髄鞘変性はSchwann細胞が障害されるもので、軸索と神経細胞体は比較的保たれる。髄鞘が一次的に脱落していても、軸索が比較的保存されるため、病変としては節性脱髄を起こす。
 - ・ しかしながら、神経細胞体、軸索、Schwann細胞は関連が深く、軸索の障害は二次性に脱髄を、脱髄は二次性に軸索変性をきたすため、これらの障害が混在していることが多い。

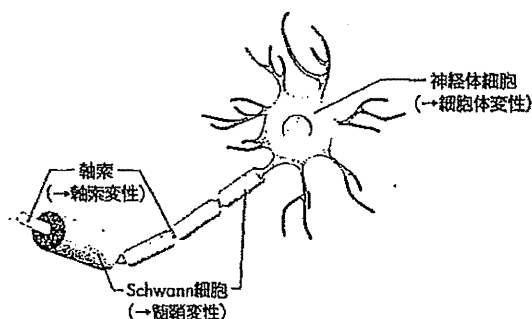


図1 神経障害発生病変の主体

表1
フ
タ
ピ
ト
アル

- 肺癌の治療によく用いられる薬剤には、中枢神経障害を直接起こす薬剤として知られているものはないが、メトトレキサート、フルオロウラシル（5-FU）などが知られている。そのメカニズムは明らかでないが、5-FU（その誘導体のテガフルも含む）では、代謝産物である α -fluoro- β -alanine が、さらに fluorocitrate となって TCA 回路を阻害し、脳神経線維の脱髄を起こすためと考えている。
- 白質脳症は、主病変が大脳白質にあり、何らかの髄鞘の障害が加わっていることが多い病態で、発症時期はさまざま、急性、亜急性、慢性、遅発性の報告がある。予後も薬剤中止で回復するものから進行性のものまで多様である。

■ 検査

- 血液生化学血清学的検査では、特異的な異常はみられないことが多いが、糖尿病や膠原病などの末梢神経障害を起こす疾患の検索には重要である。
- 末梢神経障害では、神経伝達速度の異常がみられることがある。
- 白質脳症では、通常頭部MRI T2強調画像およびFLAIR画像にて、側脳室周囲大脳白質に両側対称性に高信号の病巣が描出される。大脳半球後部の白質に病変を認めることもある。

■ 主な抗癌薬の神経毒性とその対策 (表1)

■ シスプラチン

- 末梢神経障害（頻度1～10%）は、四肢末梢の手袋・靴下型のしびれ感で発症することが多く、腱反射の消失、深部感覚の障害が高度になる。通常は運動機能の障害はない。進行するとしびれ感、痛み、異常感覚が近位へ広がる。発症は、用量依存的である。投与中止後も数週間は悪化することがある。一般的には可逆性であるが、回復には数ヶ月以上必要である。末梢神経障害の発症機序として、シスプラチン（CDDP）が後根神経節に蓄積し、その程度によって知覚優位の障害を生じると推定されている。

表1 神経障害をきたす抗癌薬（肺癌関連）

分類	薬剤名	中枢神経障害			末梢神経障害	
		脳症	聴覚・ 平衡神経障害	視覚障害	ニューロパシー	自律神経障害
プラチナ製剤	シスプラチン	○	○	○	○	
	カルボプラチン	○	○		○	
タキサン系	パクリタキセル		○		○	○
	ドセタキセル				○	
ビンカアルカロイド	ビンレルビン			○	○	
	ビンクリスチン	○	○	○	○	
トポイソメラーゼII阻害薬	エトポシド				○	
アルキル化薬	イホマイド	○		○		

- 白質脳症の報告がみられる（頻度不明）。症状として、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視力障害などがみられる。症状が現れた場合は、投与を中止する。
- 聴力障害（高音域の聴力低下・難聴）（頻度1.4%）、耳鳴（頻度1.7%）が起こることがある。投与量の増加に伴い発現頻度が高くなる。1日投与量で80mg/m²以上、総投与量で300mg/m²を超えると特に起こりやすい傾向がある。
- 他の抗癌薬と併用することが多いが、併用により頻度が増加する。

2 カルボプラチン

- カルボプラチン（CBDCA）の神経毒性は、CDDPより少なく程度も軽いとされている。

3 タキサン系

- 微小管のチューブリンに結合して、抗腫瘍効果を示す。軸索輸送を阻害して、神経毒性を示すが、障害部位が神経細胞か軸索かは不明である。
- 総投与量が多い場合や、1回投与量が多い場合にみられ、薬物血中濃度が規定因子と考えられている。

パクリタキセル

- 末梢神経障害による感覚障害（しびれ、感覚鈍麻、異常感覚、振動覚の低下）が高頻度で発現する。運動神経障害（筋症状）や自律神経障害（起立性低血圧、不整脈）の報告もある。
- 末梢神経障害の好発部位は、手足の末梢、足底部などである。ボタンをかけにくい、転倒しやすいなど日常生活にも影響があるため、症状に注意し、減量や休薬が勧められる。休薬により回復するが、時間を要する。
- 総投与量が増加するほど発症しやすいとされるが、早期に発症する場合もある。200～250mg/m²を超えると頻度は高くなる。
- パクリタキセル（PTX）は、溶媒として無水エタノールを含んでいるため、投与後に酪酐様の症状を示すことがあるため、注意を要する。

ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル（nab-パクリタキセル）

- 2013年2月に非小細胞肺癌（NSCLC）に対する効能・効果を取得した薬剤で、人血清アルブミンにPTXを結合させ、ナノ粒子化したPTX製剤である。
- NSCLCの適応前に行われた国際共同第Ⅲ相試験では、末梢神経障害（45.5%）と報告されている。胃癌に対する試験や乳癌での全例調査を合わせた集計結果では、末梢神経障害は

58.8% (884/1503例) である。PTXより神経障害は軽いとする報告もあるが、総投与量の増加や治療が長くなると発現頻度が高くなる傾向にある。

- 顔面神経麻痺、声帯麻痺などの脳神経麻痺 (0.1%) も報告されている。

ドセタキセル

- 早期に起こる場合は50mg/m²程度からみられるが、400～600mg/m²以上では重症となる。
- ドセタキセルの溶解にもエタノールが用いられるため、液剤の場合や溶解液を使用する場合には注意を要する。

4 ビンカアルカロイド系

- 末梢神経の微小管と結合し、チュープリンの重合が阻害されることで、軸索変性が起こる。軸索内での微小管の濃度が低下し、軸索輸送が阻害される。障害された軸索に対して軸索の修復や再生を阻害するとされている。
- ビノレルピンは、神経障害は比較的少ない、自律神経障害による便秘の頻度が高い。

5 エトポシド

- 頻度は低い但未梢神経障害の報告がある。CDDPとの併用療法では頻度が高くなる。

6 イホスファミド

- 頻度は低い (0.1%未満) が、因果関係の否定できない脳症が報告されている。
- 意識障害、失見当識、痙攣、せん妄がみられる。高投与量 (5g/m²以上) での報告がある。薬剤投与終了後数時間で起こり、意識障害の場合1～5日の経過で回復するという報告がある。副作用の報告では、高投与量、腎障害などの血中濃度上昇によると考えられる因子がみられた。

■ 対策

- 予防法はない。このため、患者にも症状の説明を行い、注意をしてもらう。症状の評価はCTCAEを用いて行われる (表2)。
- 一般的に用量依存的に増加するため、症状に応じて減量や休止する。治療法も確立されたものはない。
- 末梢神経障害に対して、ビタミンB製剤、疼痛がある場合プレガバリン (リリカ®) などが用いられることがあるが、明らかな有効性が示されている訳ではない。